

Mirabegron과 Sexual Dysfunction

송상현 · 정성진*

서울의대 분당서울대학교병원 비뇨의학과

*Corresponding author: urojsj@empas.com

1. 서론

급박뇨, 빈뇨, 야뇨를 특징적으로 갖는 과민성방광(overactive bladder: OAB)는 남성과 여성 모두에서 정신적, 생활적 어려움을 유발하는 하부요로증상(lower urinary tract symptom: LUTS)의 일환으로, 그 빈도는 남성에서는 10.8-62.8%, 여성에서는 36%까지 발생하는 것으로 알려져 있다 [1]. 반면 성기능 장애(sexual dysfunction: SD) 또한 욕구(desire), 흥분(arousal), 극치감(orgasm), 통증 (pain) 장애 등 불만족스럽거나 고통스러운 성교를 유발하며, 남성에서는 발기부전(erectile dysfunction; ED), 조루, 지루 등 행위의 어려움을 유발하는 경우가 많다 [2]. OAB와 SD 모두 삶의 질을 저해하는 요인으로, 선행 연구에서 남성에서 OAB가 있는 경우 ED가 있을 확률이 약 1.5 배될 정도로 고혈압, 당뇨와 유사한 수준의 유의미한 위험인자로 확인된 바 있다 [3]. 특히, OAB가 있는 경우, 동반된 LUTS로 인해 성관계시 만족도가 7-9배 감소한다고 보고되고 있다 [4].

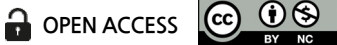
Mirabegron은 OAB와 신경인성방광(neurogenic bladder: NB) 등 LUTS의 치료에 광범위하게 사용되는 약제로, 최근 들어 SD에 대해 치료적 목적으로 사용이 가능하며 개선이 될 수 있다는 연구가 발표되고 있어, 현재까지의 연구들을 바탕으로 이에 대한 결과를 정리하고 임상적 활용 가능성에 대해 논의하고자 한다.

2. 본론

2.1. 배뇨장애와 성기능장애의 연관성

남성에서 OAB는 ED와 성적 만족도 감소와 연관성이 있는 것으로 알려져 있으며, 다국적 분석에서 나이와 인종 변수를 통제하였을 때 OAB가 있는 남성에서 25.2% 빈도로 ED가 있으며 이는 정상 대조군에서(15.6%)보다 유의미하게 높았다($p < 0.05$). 대표적인 EPIC과 EpiLUTS 연구에서 OAB가 있는 남성에서 유의미하게 성적 만족도가 감소하며 발기부전, 사정장애와 연결 될 수 있음을 시사한 바 있다 [1,4]. OAB가 있는 남성에서는 고령, 고혈압, 당뇨, 심혈관 질환, 고지혈증, 비만, 흡연력, 음주력 등 ED와 공유되는 위험인자로 인해 SD의 유의미한 연관성을 가질 수 있으며, 그 외에도 OAB 자체로 인한 배뇨 불편감, 야뇨 등으로 인한 성활동 감소와 만족도 저하가 발생할 수 있다.

배뇨증상이 있는 여성에서 SD의 유병율은 26-74% 정도로 알려져 있으며, 18-59세의 미국 여성에서는 43%, 중국인 여성에서는 60% 정도로 확인된 바 있다. 여성에서는 OAB 증상이 있는 경우 SD의 위험이 더 높은 것으로 알려져 있는데, 267명의 OAB 여성에서 시행한 단면 연구에서 ICIQ-OAB



The Association of Korean Urologist
4(2):70-73, 2023
URL: www.urodigest.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

(International Consultation on Incontinence Questionnaire Overactive Bladder)와 FSFI (Female Sexual Function Index)의 유의미한 관계를 보이며, 특히 OAB 증상이 심할수록 arousal, lubrication, orgasm, pain에 유의미한 만족도 저하를 보이는 것으로 확인되었다(all p<0.05) [5]. 이는 특히 폐경 후 여성에서 그 차이가 극명하며, 폐경으로 인한 여성호르몬 감소에서 기인되는 방광자극증상이 OAB로 이어지며 마찬가지로 질 미란과 성교통으로 인한 성적 만족도 감소로 연결될 수 있다. 그 외에도 요실금이 동반된 OAB의 경우 요유출에 대한 염려로 성적 활동의 감소와 연결될 수 있으며, 관계 중 배뇨를 위한 중단 등 성교 전후로 심한 불편감과 곤란한 상황을 유발할 수 있어 간접적인 연관성이 제시될 수 있다.

2.2. Mirabegron의 작용과 역할

베타-3 아드레날린 교감신경 수용체(beta-3 adrenergic receptor; β_3 -AR)은 사람에서는 주로 지방(adipose) 조직에 존재하며, 담낭, 갈색지방조직 외에도 비노기과적으로는 방광에 존재하여 방광 근육 이완에 주 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Mirabegron은 β_3 -AR에 선택적으로 작용하는 약물로, 과민성 방광에 흔히 사용되며 항무스카린계 약제와 비교해보았을 때 동등한 성적을 보인다. 특이하게 음경해면체(corpus cavernosum)에서도 β_3 -AR이 존재하는 것이 확인된 바가 있는데, 발기의 기전인 nitric oxide-cyclic GMP pathway에 작용하는 phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5i)와 독립적인 기전으로 발기능에 영향을 줄 수 있어 새로운 연구분야로 대두되고 있다 [6]. 특히 β_3 -AR의 경우 cyclic AMP-PKA pathway를 통해 음경해면체 이완에 작용하는 것으로 추정되며, 그 외에도 potassium ion channel의 개방과 voltage-gated calcium ion channel의 폐쇄, nitric oxide 분비를 통한 cyclic GMP의 증가 등 다양 기전이 제시되고 있다. Mirabegron의 경우 방광, 요도, 전립선, 음경해면체에 존재하는 β_3 -AR에 작용하여 남성 성 기능 장애 치료에 도움이 될 가능성이 있다.

여성에 있어 mirabegron의 SD 개선에 미치는 영향에 대한 가설은 더 복잡한데, 성적 흥분 발생시 clitoris와 lamina minora에 혈류가 다량으로 공급되며 그 길이와 직경이 증가하게 된다. 아직 그 기전에 대해 명확하게 규명되진 않았으나, internal pudendal artery와 clitoral artery의 기능이 중요하며, 그 혈관의 수축에 endothelin-1이 vasoconstrictor peptide로 중요한 작용을 하는 것으로 추정된다. Endothelin-1 신호전달체계에 Rho-kinase가 핵심역할을 하는데, 남성의 해면체 이완에 작용하는 것과 마찬가지로 여성에서는 clitoris와 pelvic region의 혈류를 증가시킴으로써 자극을 증가시키고 성적 만족도를 높일 수 있다고 추정해볼 수 있다 [그림 1].

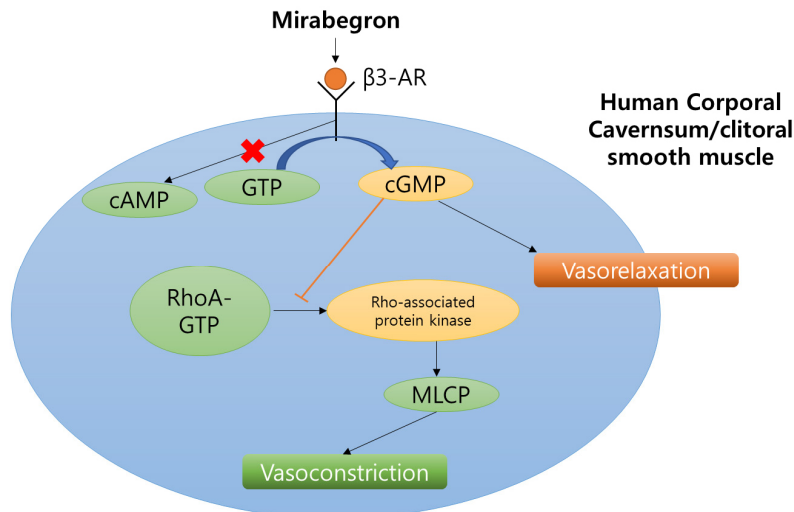


그림 1. Mirabegron의 성관련 기관에 대한 추정 작용 기전

2.3. 남성 연구 결과

81명의 활발한 성생활(sexually active) 중인 환자에서 OAB가 동반된 남성 34명을 대상으로 한 전향적 연구에서, mirabegron 4주 사용 후부터 OABSS (overactive bladder symptom score)에서는 32% 정도의 유의미한 배뇨 증상 개선이 있었으며($p < 0.05$), 그 효과는 12주째에도 확인되고 유지되었다 [7] [표 1]. IIEF-5 (International Index of Erectile Function)의 경우 baseline 16.4에서 4주차에 14.6 ($p = 0.106$), 12주차 14.9 ($p = 0.077$)로 전체 환자에서는 호전은 없었으나, ED가 없거나 mild한 IIEF-5 ≥ 17 환자에서만 유의미한 증상 개선을 보여(20.5 to 18.1, $p = 0.044$) mirabegron이 남성 OAB에는 유의미한 개선을 보이나 ED 자체에 대한 직접적인 개선과 연관성은 적은 것을 시사한다. 존스홉킨스에서 시행한 2021년 연구에서 총 25명을 모집하여 mild ED (IIEF 11-25)와 OAB 증상이 있는 40-70세 남성에서 총 12주의 mirabegron 투약을 분석한 결과, 연구 종료를 도달한 13명의 환자 중 4명(38.4%)에서 4점 이상의 유의미한 IIEF-5 점수 개선이 있었으며, 8주째에 관계 시 만족도 개선(intercourse satisfaction)이 있어, 임상적인 OAB 증상 개선 외에도 남성 발기능에 전반적 개선을 유도할 수 있다는 결론을 도출할 수 있다 [8].

2.4. 여성 연구 결과

2017년 그리스에서 시행한 OAB 여성 85명을 대상으로 한 전향적 연구에서 mirabegron을 사용한 37명의 OAB환자에서 3개월 치료 후 배뇨 증상의 개선 외에도 성욕, 오르가슴 성취, 통증 등을 포함한 성기능 전반의 개선을 보였으며 ($p < 0.001$) FSFI 전체 점수의 유의미한 증진이 확인되었다 [9] [표 2]. 반면 치료를 받지 않은 대조군 환자에서 배뇨 증상 및 성기능 평가에 유의미한 차이는 확인되지 않았으며, 치료군에서 성기능 장애 개선은 OAB 증상 개선에 따른 관계 중 자극에 의한 실금에 대한 염려가 없어짐에 따라 이차적으로 호전되었을 가능성을 시사했다. 특히 mirabegron 사용 후 요실금 패드 사용 횟수가 유의미하게 감소되었던 부분이 이 가설을 뒷받침한다.

이탈리아에서 시행한 50명의 OAB 여성 환자 대상 전향적 코호트 관찰 연구에서 초기 49/50 (98%) 명의 환자가 SD를 호소하였는데, 12주의 mirabegron 치료 후에 59.5%의 환자에서 요실금이 해결됨과 동시에(ICIQ-SF 점수 17.1에

표 1. 남성 연구 결과

저자 (년도)	연구방법	환자 수	평가 기준	결과
Wu et al. (2020) [7]	전향적 코호트	34명	IIEF-5, OABSS	- OAB에 대해 mirabegron 복용환자는 4주 뒤 OABSS상 32%의 유의미한 개선이 있으며 그 효과는 12주에도 유지됨. - ED에 대해서 4주와 12주째 IIEF-5상 baseline IIEF-5 ≥ 17 인 환자에서 11.7%의 유의미한 개선을 보임($p = 0.044$)
Karakus et al. (2022) [8]	전향적 코호트	13명	IIEF-5, OAB-q	- OAB는 유의미하게 개선되며 심각한 부작용 없음. - 8주째에 baseline에서 유의미하게 성관계만족도 개선($p = 0.001$), 12주째에 4명(38.4%) IIEF-5 4점 이상 증가.

표 2. 여성 연구 결과

저자 (년도)	연구방법	환자 수	평가 기준	결과
Zachariou et al. (2018) [9]	전향적 환자-대조군	85명 (mirabegron 투약 37명, 대조군 48명)	FSFI	- Mirabegron 3개월 치료 후 치료 전에 비해 유의미한 FSFI 전체 점수(26.6 vs. 20.3)와 세부항목에서의 유의미한 개선을 보임 (all $p < 0.001$) - desire (4.8 vs. 3.0), arousal (4.8 vs. 3.0), lubrication (4.8 vs. 3.9), orgasm (4.8 vs. 3.6), satisfaction (4.0 vs. 3.2), pain (4.4 vs. 3.2)
Gubbiotti et al. (2019) [10]	전향적 코호트	50명	ICIQ-SF, FSFI	- Mirabegron 3개월 치료 후 FIFI 총 점수가 42/50 (84%)에서 유의미하게 개선됨($p < 0.0001$). - 16/50명(32%)에서 SD가 없어짐.

서 7.9로 감소) FSFI 점수 역시 평균 21.8에서 18.9로 총 42명(84%)의 환자에서 유의미한 개선을 보였다($p < 0.0001$) [10]. 특히 16명(32%)에서는 SD이 완전히 개선되었는데, 이는 mirabegron이 직간접적으로 성기능 개선에 영향을 줄 수 있음을 시사한다.

3. 결론

OAB는 직간접적으로 남녀의 SD에 영향을 미치는 것은 저명한 사실이다. 특히 남성에게 있어 ED의 치료는 PDE5i로 많이 제한되어 왔는데, mirabegron과 같은 $\beta 3$ -AR agonist가 NO pathway와 독립적인 기전으로 성생활 개선에 도움이 될 수 있다면 더 많은 임상 적응증 확대를 기대할 수 있을 것이다. 여성에서도 OAB, 특히 wet OAB에서 SD 호전이 있다는 것은 고무적인 사실이다. 하지만 아직까지 그 기전이 명확하지 않고, 현재까지의 연구는 코호트 연구에만 국한되어 있다는 점에서 의학적 근거가 아직 부족하고, 향후 추가적인 임상 연구 및 randomized trial이 필요할 것으로 생각된다.

References

1. Irwin DE et al., Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study, *Eur Urol*, 2006
2. Lin XD et al., Effects of overactive bladder syndrome on female sexual function, *Medicine (Baltimore)*, 2021
3. Irwin DE et al., Overactive bladder is associated with erectile dysfunction and reduced sexual quality of life in men, *J Sex Med*, 2008
4. Coyne KS et al., The impact of OAB on sexual health in men and women: results from EpiLUTS, *J Sex Med*, 2011
5. Juliato CRT et al., Does the Severity of Overactive Bladder Symptoms Correlate With Risk for Female Sexual Dysfunction? *J Sex Med*, 2017
6. Leone Roberti Maggiore U et al., Mirabegron in the treatment of overactive bladder, *Expert Opin Pharmacother*, 2014
7. Wu TH et al., Effect of mirabegron on erectile function in sexually active men with bothersome overactive bladder symptoms, *J Chin Med Assoc*, 2020
8. Karakus S et al., Mirabegron improves erectile function in men with overactive bladder and erectile dysfunction: a 12-week pilot study, *Int J Impot Res*, 2022
9. Zachariou A et al., The effect of mirabegron, used for overactive bladder treatment, on female sexual function: a prospective controlled study, *BMC Urol*, 2018
10. Gubbiotti M et al., The impact of Mirabegron on sexual function in women with idiopathic overactive bladder, *BMC Urol*, 2019